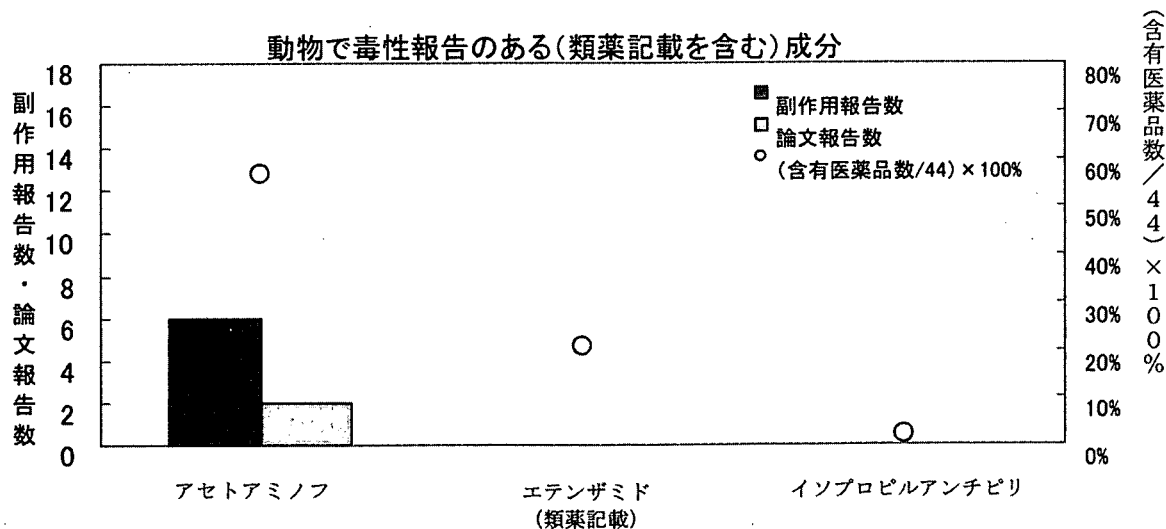
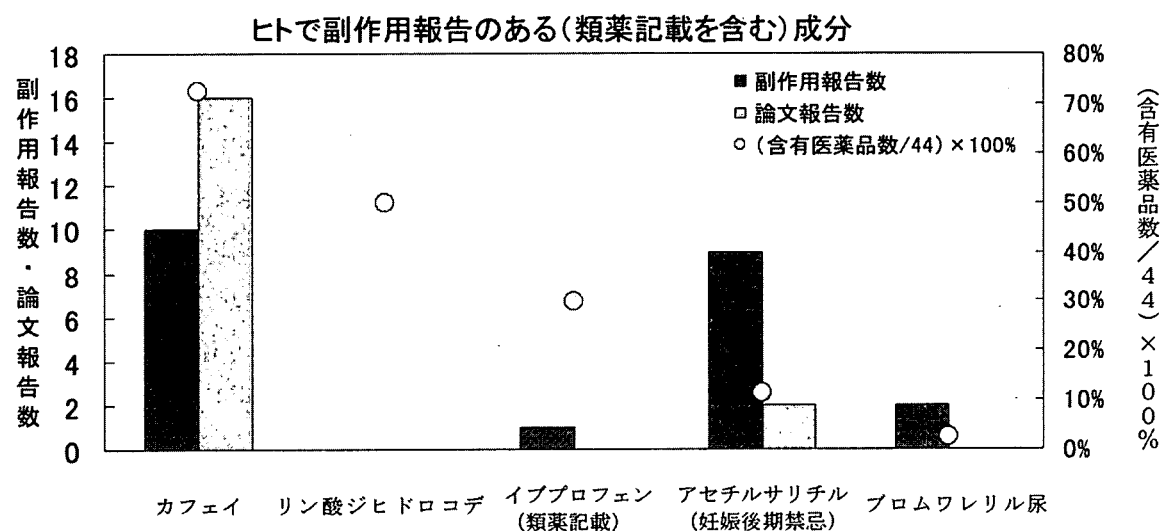


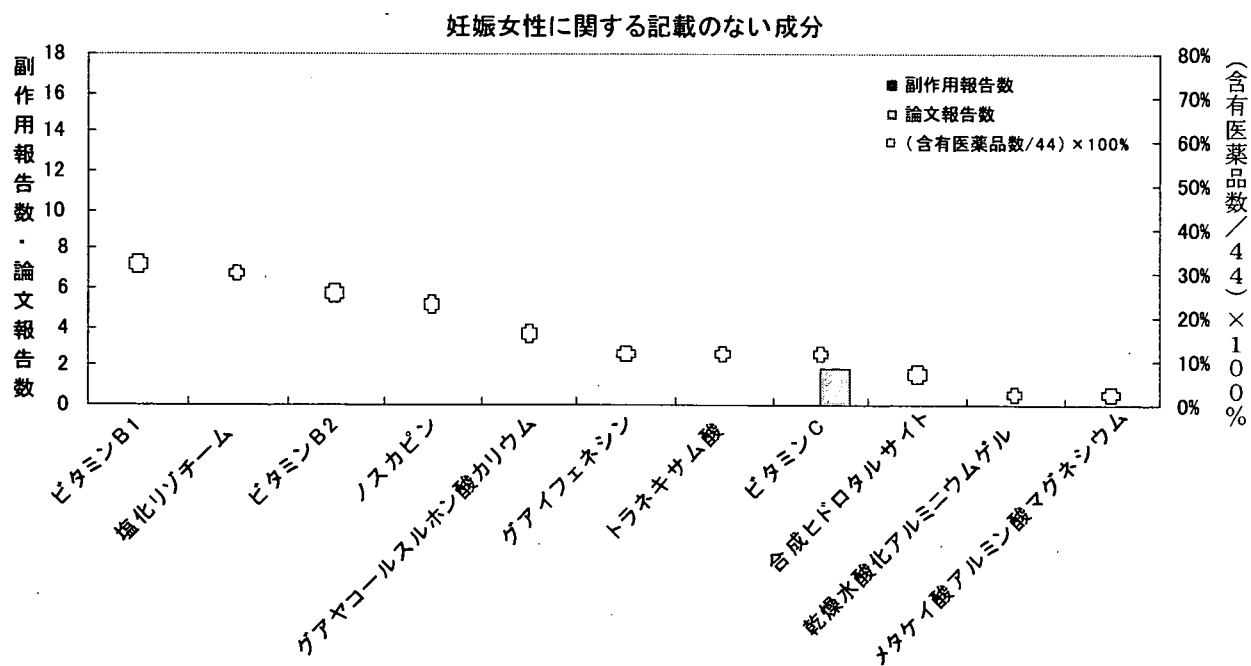
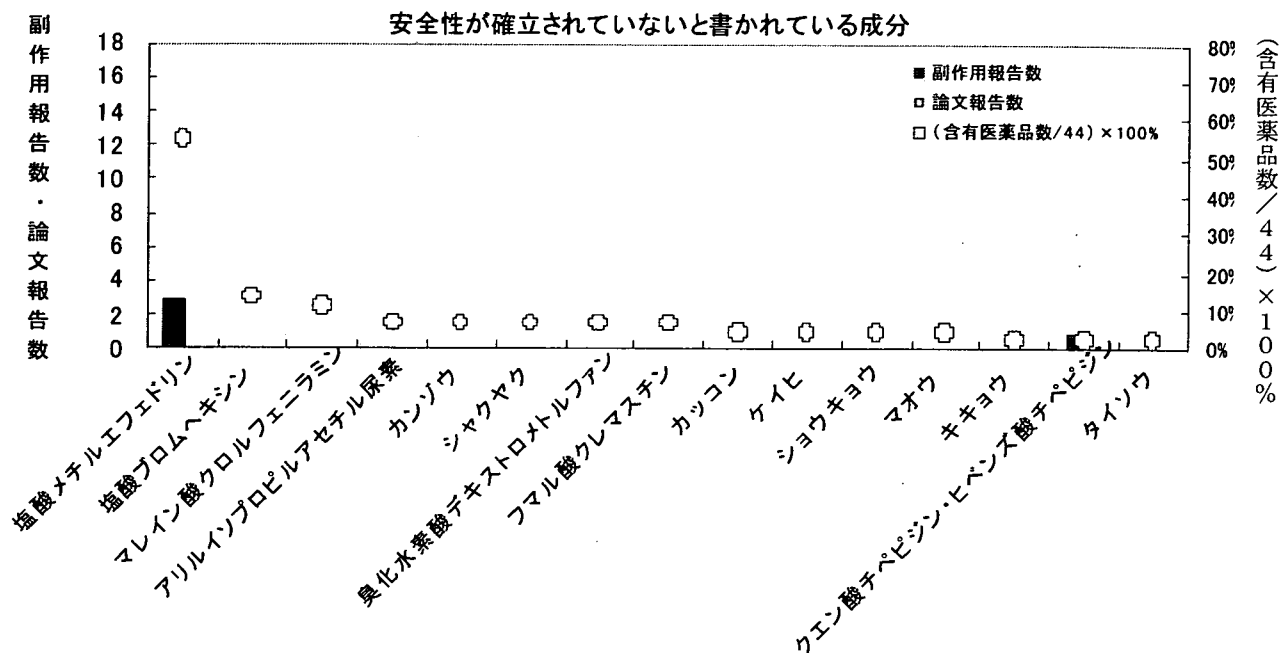
表 3. 医学中央雑誌 web 版での検索結果

カフェイン・無水カフェイン	Caffeine	12	フマル酸クレマスチン	Clemastine
カンゾウエキス	カンゾウ属	0	ブロムワレリル尿素	Bromovalerylurea
乾燥水酸化アルミニウムゲル	Aluminium Hydroxide	0	ヘスベリジン(ビタミンP)	Hesperidin
キキョウ	桔梗	0	ペラドンナアルカロイド	Belladonna Alkaloids
グアイフェネシン	Guaifenesin	0	マオウ	麻黄
グアヤコールスルホン酸カリウム	Guaicol	0	マレイン酸カルビノキサミン	Carbinoxamine
クエン酸チペジピン・ヒベンズ酸チペジピン	Tipepidine	2	マレイン酸クロルフェニラミン	Chlorpheniramine
ケイヒ	桂皮	0	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	Simaldrate
合成ヒドロタルサイト	なし	0	ヨウ化イソプロバミド	Isopropamide iodide
ゴオウ	牛黄	0	リン酸ジヒドロコデイン	Dihydrocodeine

※ 2 (一般名/TH) and (CK=妊婦,胎児)

図 3. 使用された 44 一般用医薬品に対する含有頻度と、副作用報告数・有害事象のリスク上昇を示す論文報告数





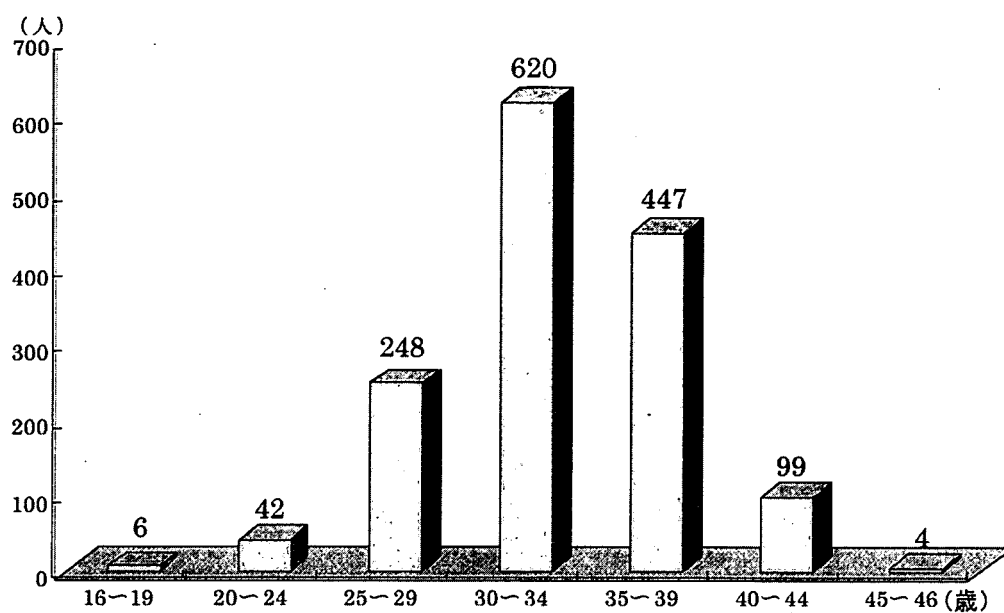


図4. 年齢別患者数

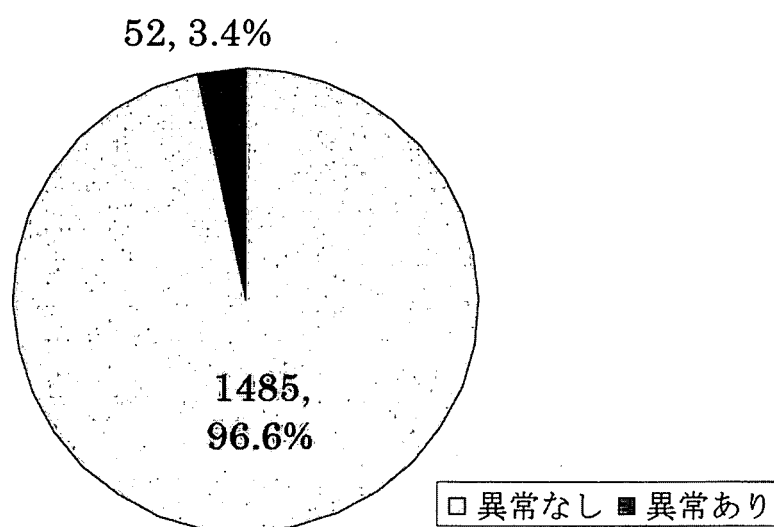


図5. 国立成育医療センターにおける2004年度の出生児数

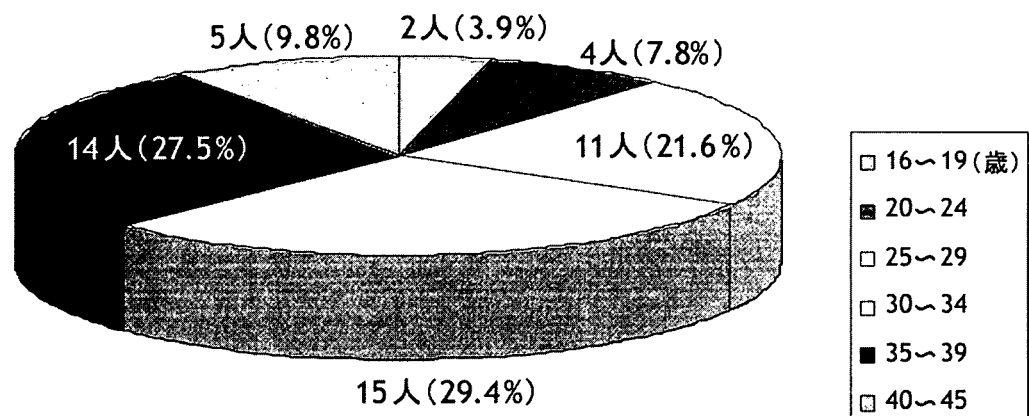


図 6A. 形態異常が認められた症例の母親の年齢層別人数及び割合

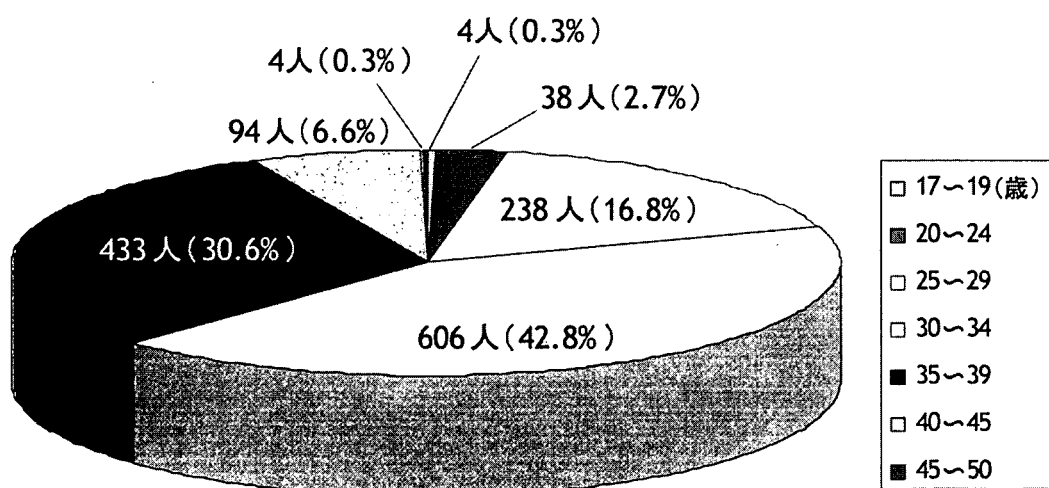


図 6B. 形態異常が認められなかった症例の母親の年齢層別人数及び割合

表4. 児の形態異常の有無により分類した症例の母親の平均年齢と医薬品使用

	形態異常が認められた症例	形態異常が認められなかった症例
人数	51	1417
平均年齢	31.76	33.11
医薬品使用症例数 (無影響期を除く)	49	1388

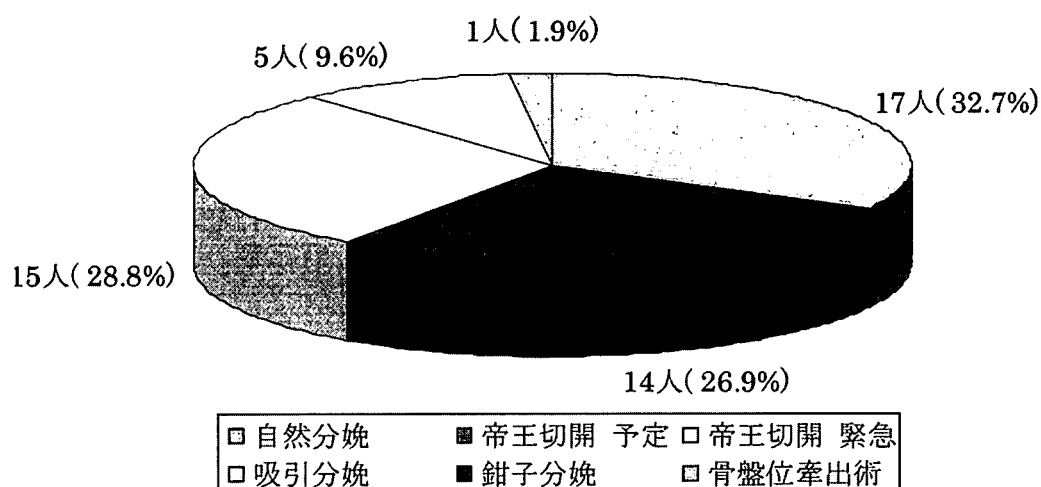


図 7A. 形態異常が認められた症例の分娩状況

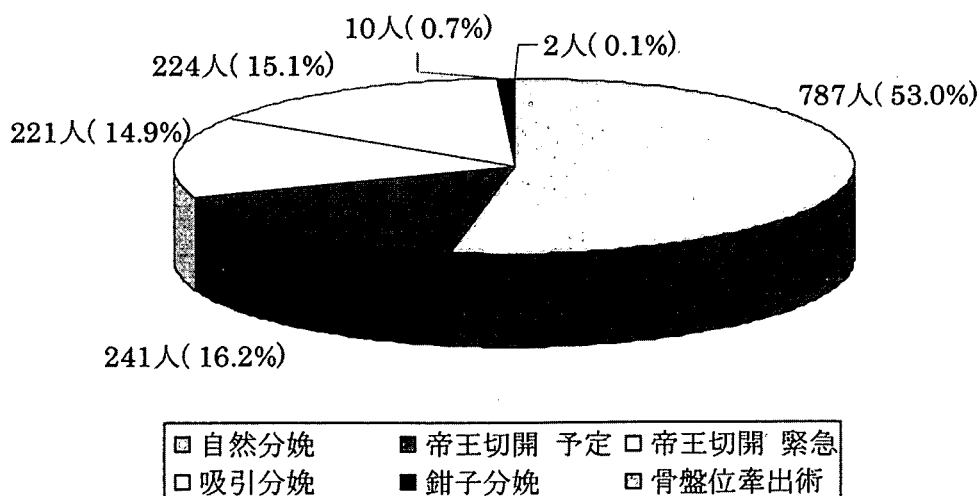


図 7B. 出生児に異常が確認されなかった症例の分娩状況

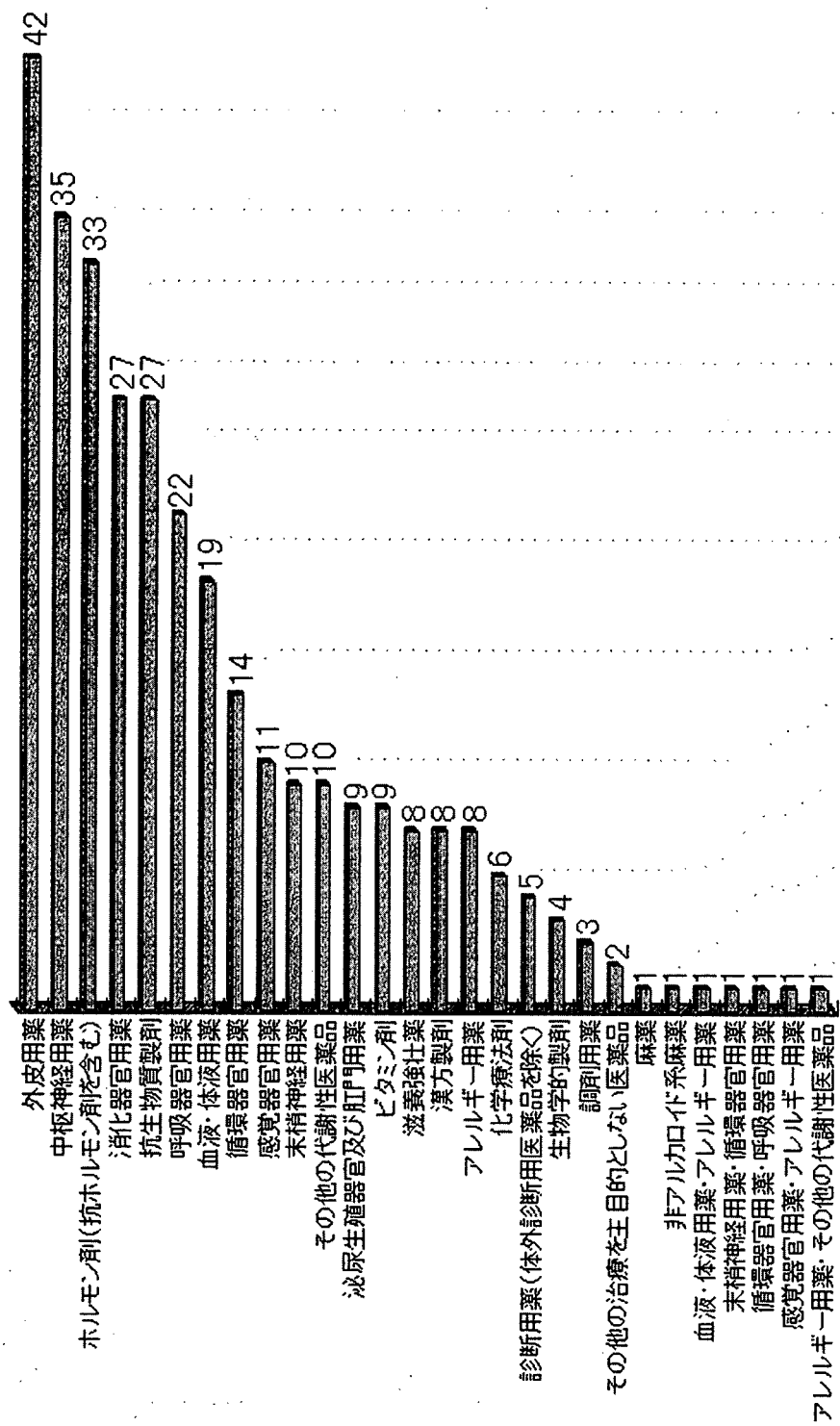


図8. 妊娠期間に患者に投与された薬効群別の医薬品数

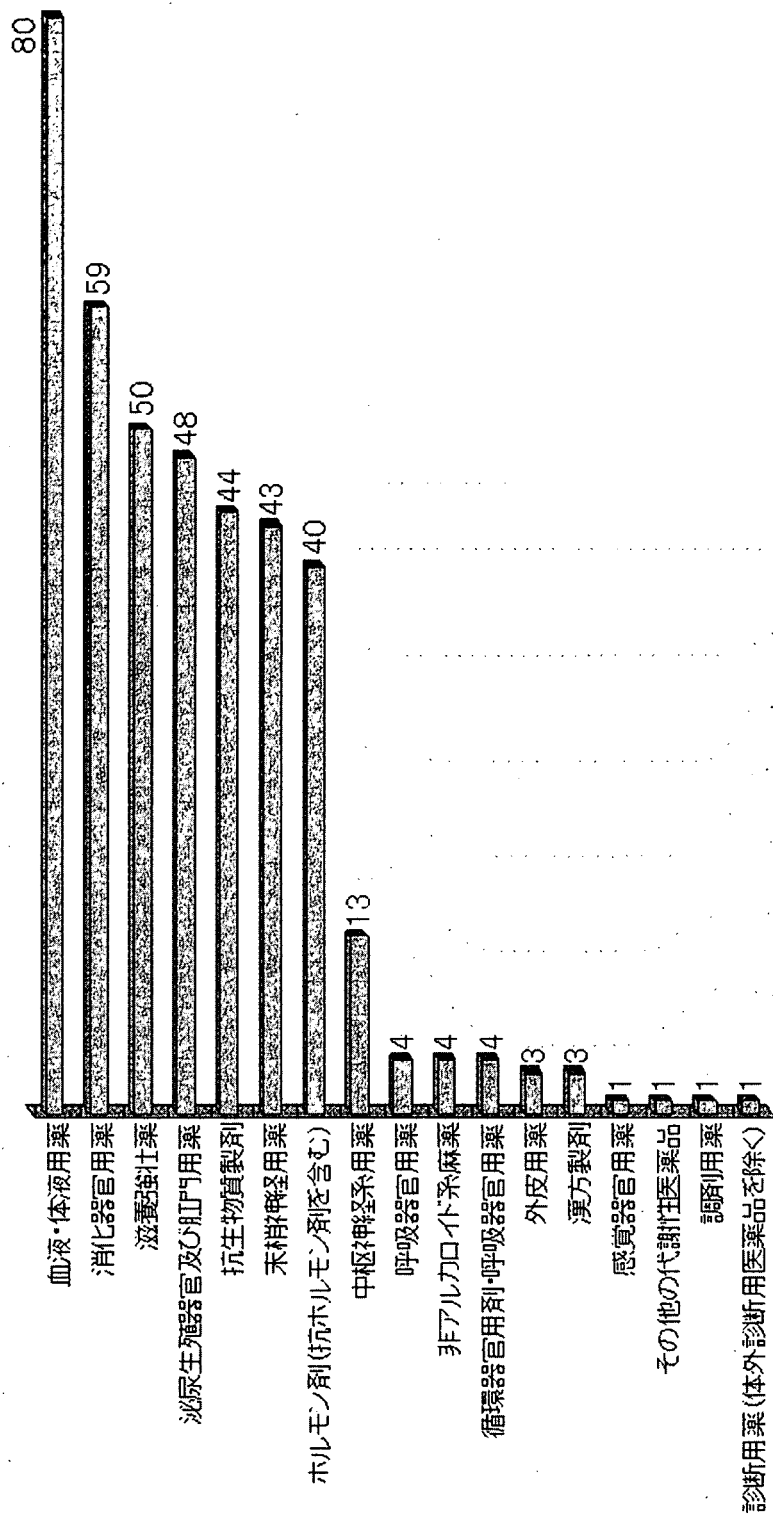


図9A. 形態異常が認められた症例で使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数

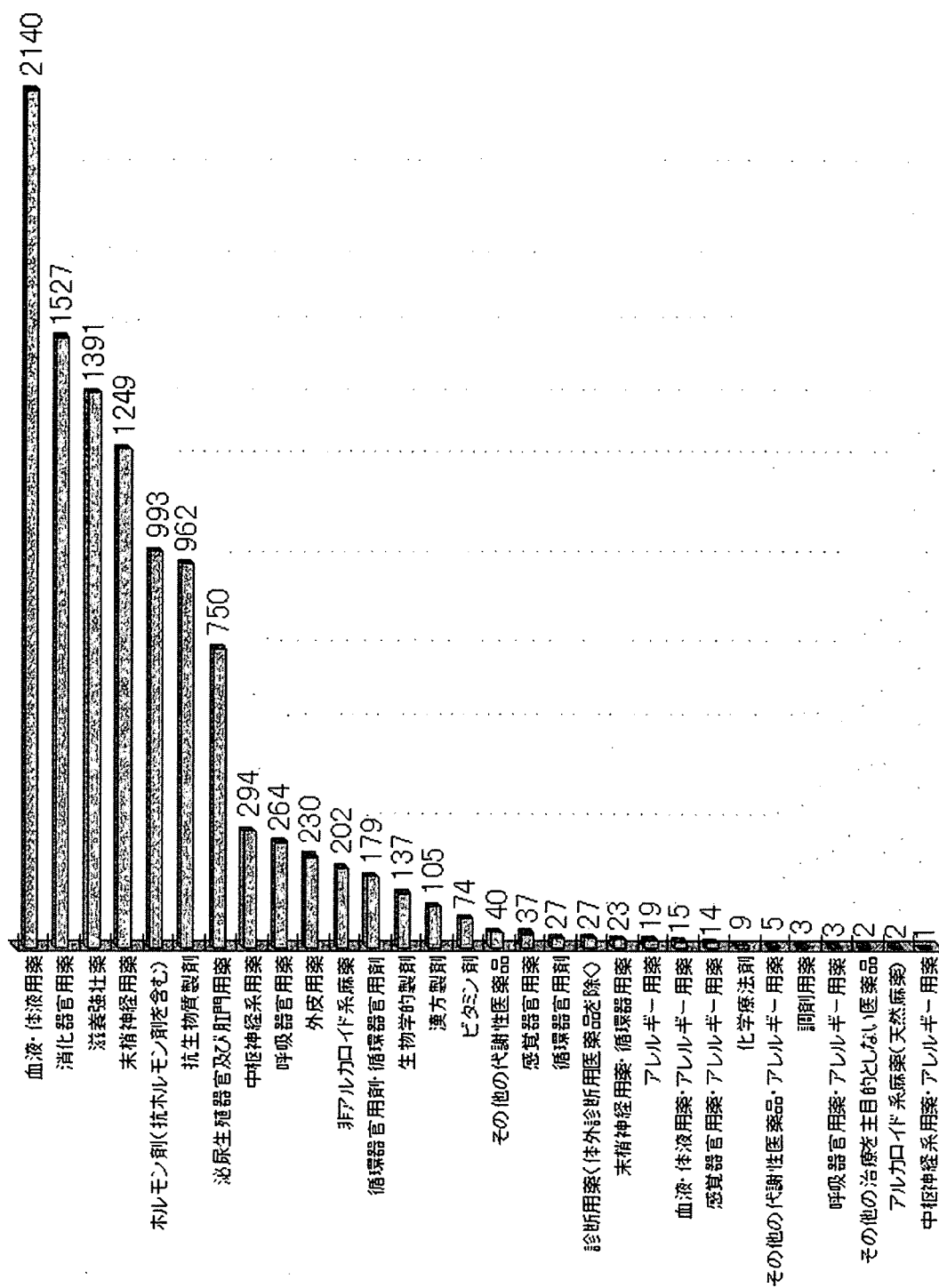


図9B. 形態異常が認められなかった症例で使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数

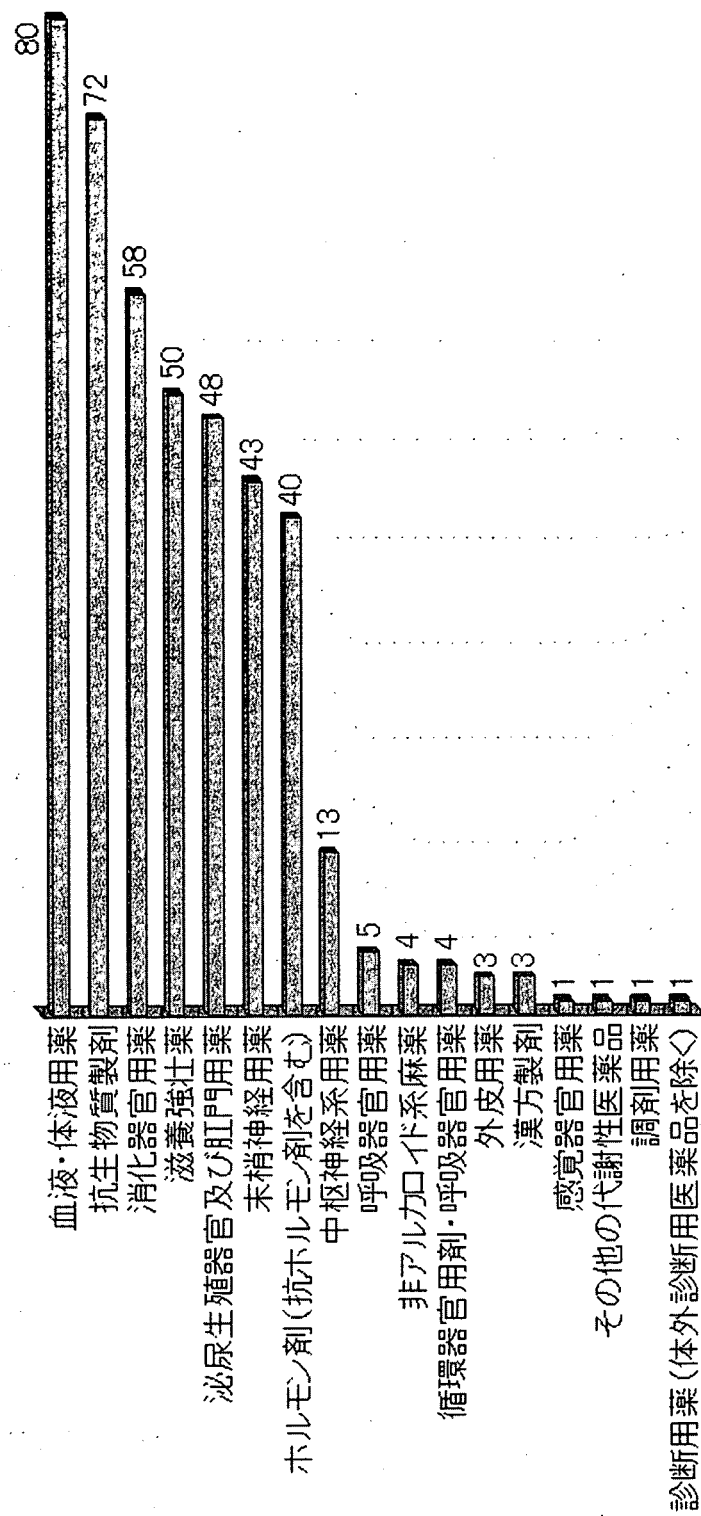


図10. 潜在過敏期に使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数
(形態異常が認められた症例)

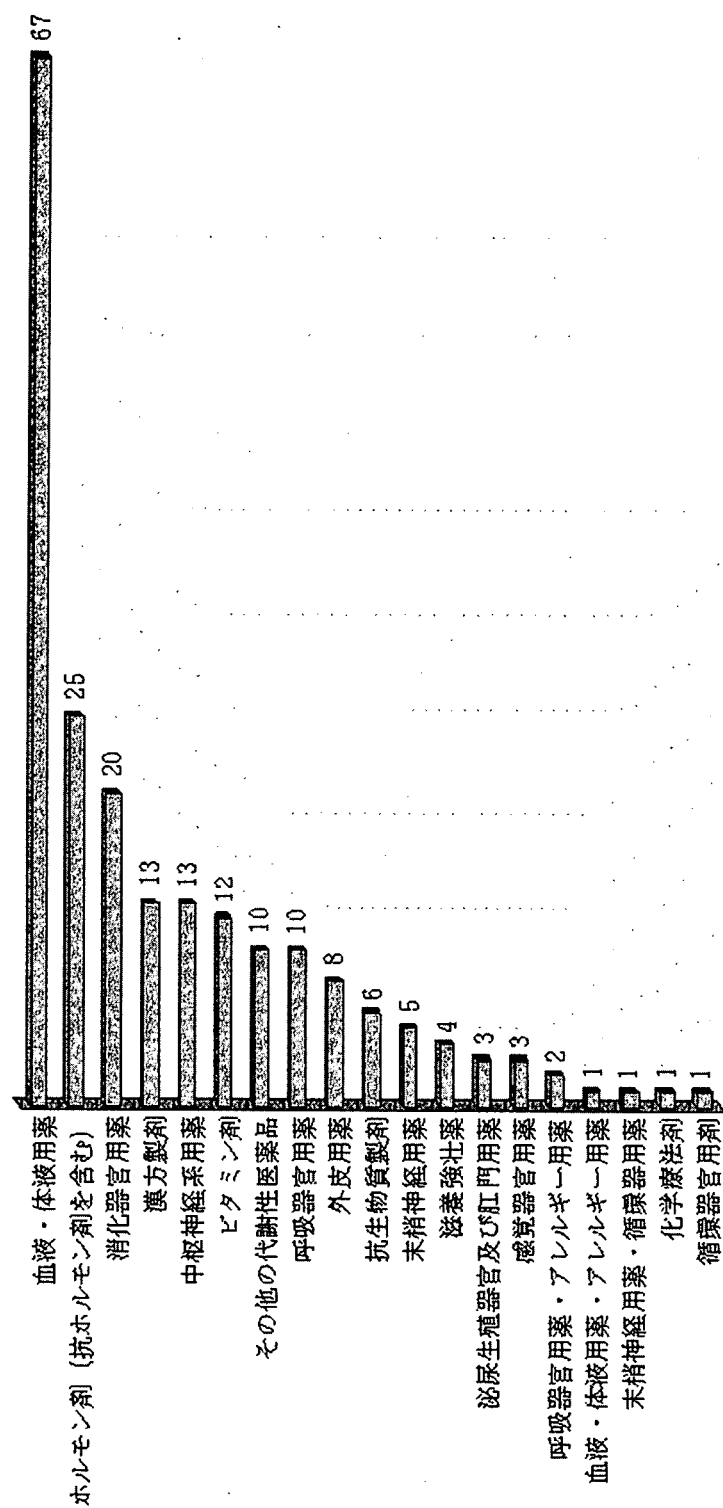


図11. 絶対過敏感期に使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数
(形態異常が認められなかった症例)



図12. 相対過敏期に使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数
(形態異常が認められなかった症例)



図13. 比較過敏期に使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数
(形態異常が認められなかった症例)

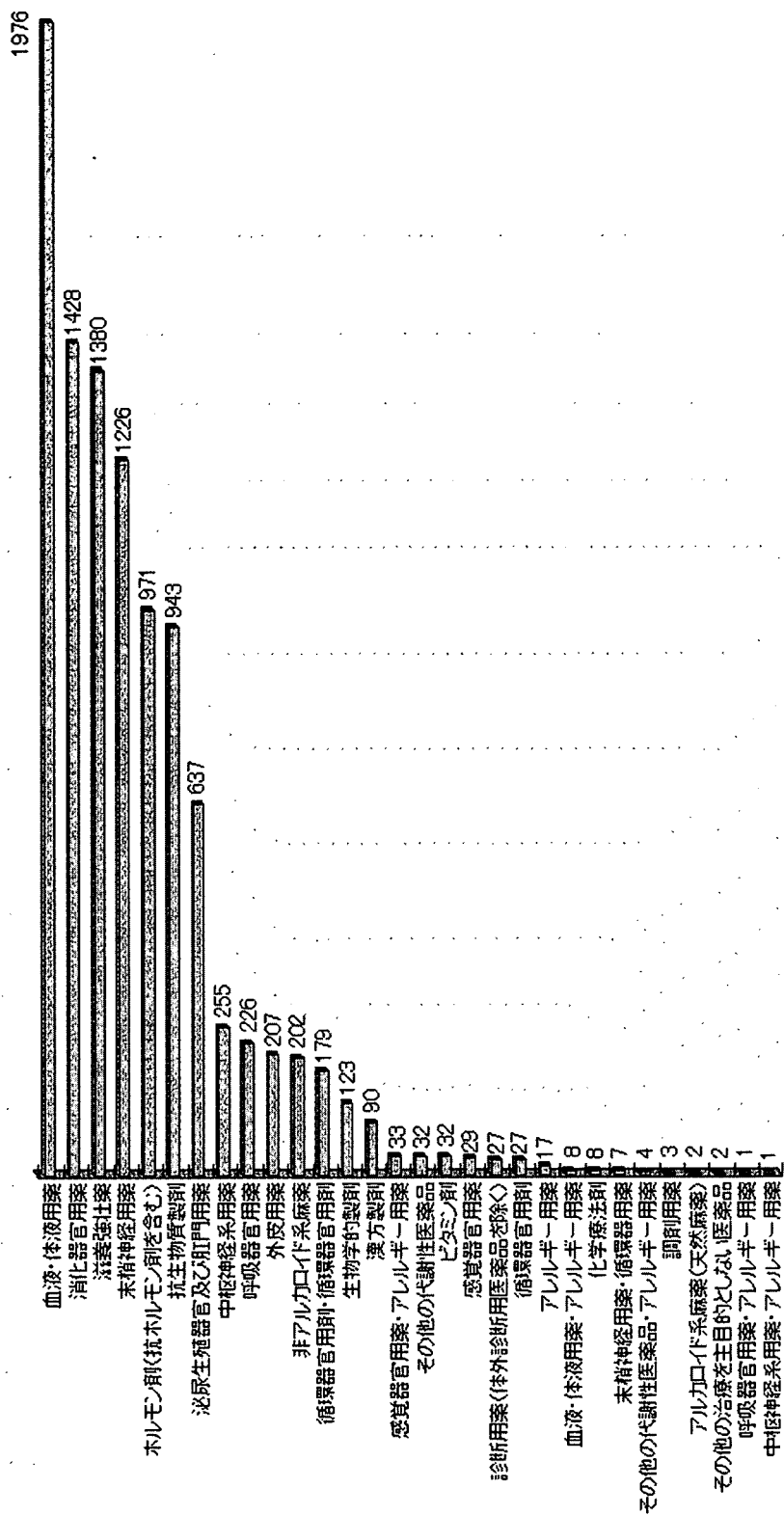


図14. 潜在過敏期に使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数
(形態異常が認められなかった症例)

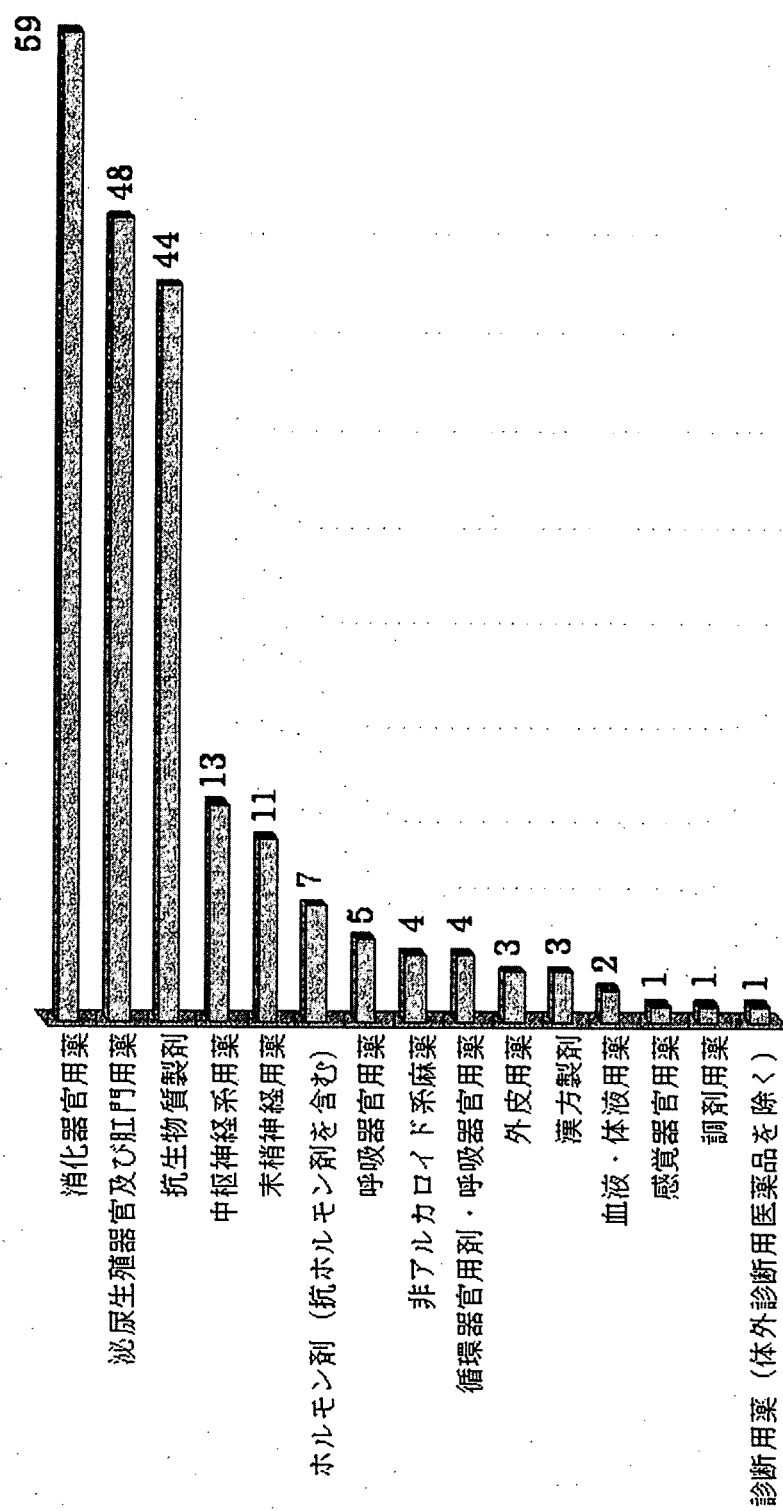


図15A. 形態異常が認められた症例で使用されていた
医薬品の薬効ごとの症例数 (除外基準適用後)

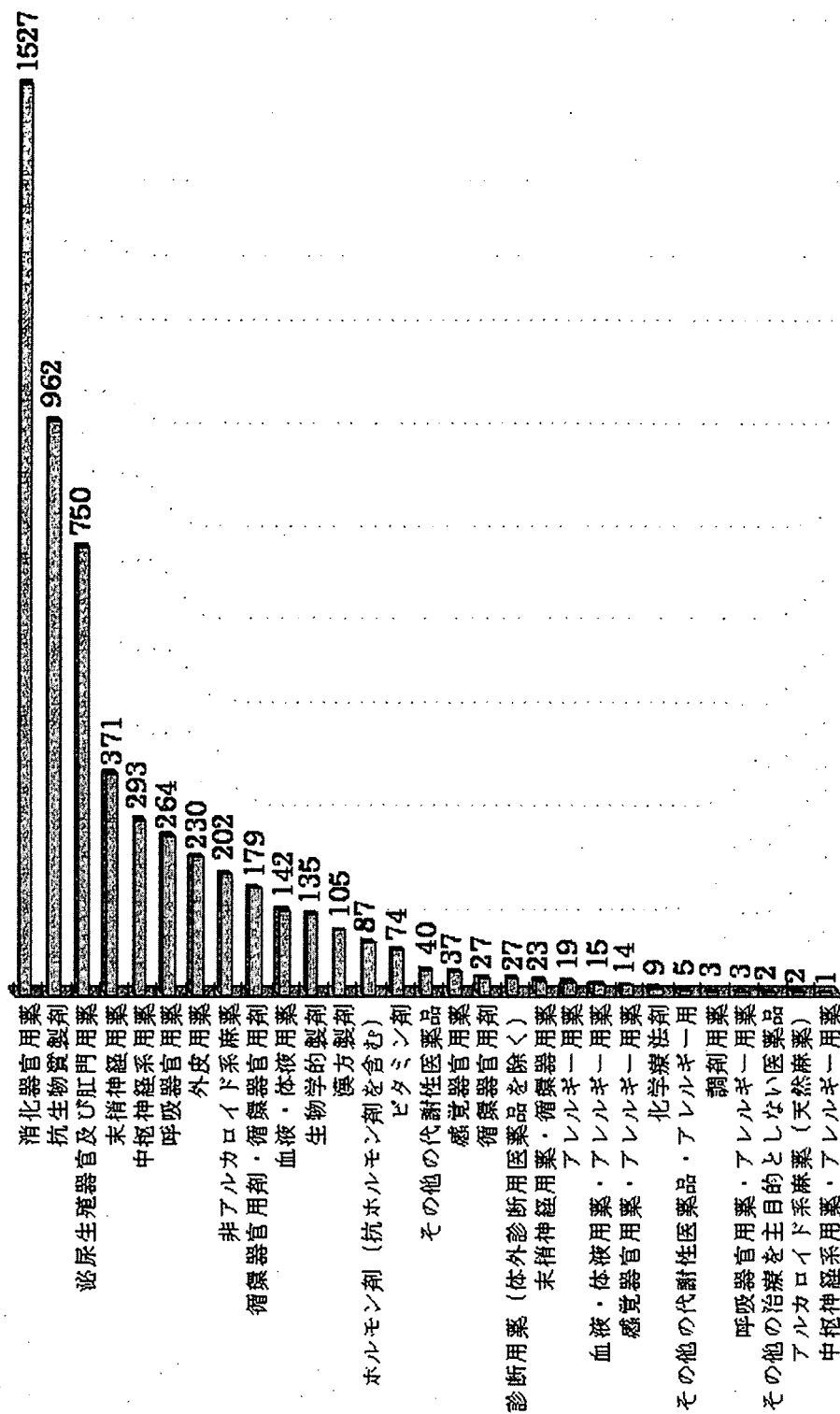


図15B. 形態異常が認められなかった症例で使用されていた医薬品の薬効ごとの症例数 (除外基準適用後)

表 5. 児に形態異常が認められた症例、認められなかった症例双方で使用されていた
消化器官用薬及び抗生物質製剤

消化器官用薬	抗生物質製剤
ガスター®注	ペンマリン®注射用
ケンエーG 浣腸	セフゾン®カプセル
セルベックス®カプセル	セファメジン®α 注射用
ビオフェルミン®散	パセトクール®静注用
プリンペラン®注	注射用ビクシリン®
ラキシベロン®液	クラリス®錠
重質酸化マグネシウム細粒	ケフラール®カプセル

表 6. 消化器官用薬の使用症例数と Chi-square test の計算結果

医薬品名	異常が認められた 52 症例中の使用数	異常が認められなかった 1485 症例中の使用数	p 値	オッズ比
ガスター®注	24	338	0.00018	2.91
プリンペラン®注	24	339	0.00019	2.90
重質酸化 マグネシウム細粒	7	308	0.27	0.59
ケンエーG 浣腸	1	65	0.61	0.43
セルベックス® カプセル	1	77	0.46	0.36
ビオフェルミン®散	1	25	0.68	1.15
ラキシベロン®液	1	103	0.26	0.26

表 7. 抗生物質製剤の使用症例数と Chi-square test の計算結果

医薬品名	異常が認められた 52 症例中の使用数	異常が認められなかった 1485 症例中の使用数	p 値	オッズ比
ペンマリン®注射用	20	313	0.0048	2.34
注射用ビクシリン®	9	277	0.93	0.91
ケフラール® カプセル	6	166	0.89	1.04
セフゾン®カプセル	5	55	0.07	2.77
セファメジン® α 注射用	2	40	0.95	1.45
パセトクール® 静注用	1	18	0.86	1.60
クラリス®錠	1	25	0.69	1.16

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
分担研究報告書

特定薬剤のレジストリシステムを含めた疫学研究のあり方

分担研究者 村島 温子 国立成育医療センター母性内科・医長

研究要旨

妊娠と薬情報センターが開設され1年が過ぎ、情報提供の方法論は確立されつつあり、相談事例の追跡調査による疫学研究の方法の整備が必要となってきた。相談事例および国立成育医療センターで妊婦に投与された薬剤について集計・解析をすることにより、今後、疫学研究の対象とすべき薬剤の選定の方法ならびにデータ収集のための方向性を探索した。妊娠と薬情報センターの相談薬剤は感冒用薬剤、精神神経薬剤が圧倒的に多い。精神神経薬剤以外の慢性疾患用薬剤の相談数は元々少ない上に、妊娠前の相談が多く、追跡調査の対象にならないことがわかった。国立成育医療センター内で妊娠中に使用されている薬剤は多岐にわたり、妊娠と薬情報センターの事例にはない薬剤も多かった。

これらの薬剤の中にはその安全性について明らかになっていないものもあり、相談してくるのを待つ受身のデータベース構築ではなく、こちらからデータをとりに行く能動的なデータベース構築が必要と考える。

A. 研究目的

妊娠中の薬剤使用に関する情報を適切に提供するとともに、その妊娠結果を集積して本邦独自の症例データベースを構築し、疫学解析を経てエビデンスを作成していくことを目的に妊娠と薬情報センターが開設され、1年が経過した。本研究では、妊娠と薬情報センターに相談のあった事例と周産期診療部診療のナショナルセンターである国立成育医療センターの事例を解析することにより、今後の疫学研究の対象とする薬剤の選定の方法ならびにデータ収集のための方向性を探索することを目的とした。

B. 研究方法

1. 妊娠と薬情報センターに相談のあった事例の集計・解析

1) 対象

2005年10月1日から2006年11月30日の間に妊娠と薬情報センターに相談のあった事例333例

2) 対象を相談時点で妊娠していた群と妊娠していなかった群に分けて、薬剤を使用する原因となった疾患別に集計・解析した。なお、疾患はのべ数で表した。

2. 国立成育医療センターにおける妊娠中の薬剤使用事例の集計・解析

1) 対象

2004年4月1日から2005年3月31日国立成育医療センターで分娩した1526例。

2) 症例抽出方法

2003年6月1日から2005年3月31日の間に産科、胎児診療科、不妊診療科、不育診療科、母性内科、育児心理科から処方があった女性を電子カルテデータベースから抽出。一方、2004年4月1日か

ら 2005 年 3 月 31 日国立成育医療センターで分娩した女性を分娩台帳のデータベースから抽出。両者を用いて、妊娠中に何らかの薬剤を使用した症例を抽出した。

3) 集計方法

点眼薬、点鼻薬、皮膚科外用薬、下剤、子宮収縮促進剤・抑制剤、抗菌剤、痔疾患治療薬、排卵誘発剤、高プロラクチン血症治療薬を除いた薬剤を使用した症例を使用時期別に整理し、集計した。

C. 結果

1. 妊娠と薬情報センターに相談のあった事例の集計・解析 (表 1、図 1, 2)

妊娠してからの相談群で、最も多いのはインフルエンザを含む感冒 (70 例、32%) と精神科疾患およびてんかんなどの精神神経疾患 (70 例、32%) であった。次にアレルギー疾患が 20 例 (8%) と多かった。膀胱炎、白癬、ヘルペスなどの感染症は 13 例であった。つわりと思われる嘔吐、片頭痛が 7 例 (3%) ずつであった。内科的慢性疾患の相談例は 15 例 (6%) であった。疾患別分類は不可能であったが、さまざまな理由で性ホルモン剤を内服したまま妊娠したという事例も多かった。

妊娠前の相談で最も多いのは精神神経疾患で 65 例 (74%) であった。次はアレルギー疾患の 7 例 (8%)、膠原病・高血圧症などの内科的慢性疾患は 10 例 (11%) であった。

2. 国立成育医療センターにおける妊娠中の薬剤使用事例の集計・解析

1) 内服薬 (表 2)

1526 分娩数のうち、妊娠に何らかの薬剤を内服したものは初期が 82 例、中期が 218 例、後期が 287 例、全期間 54 例であった。

(1) 妊娠初期

主なものは抗生剤 34 例、非ステロイド性抗炎症剤 18 例、漢方薬 12 例であった。

(2) 妊娠中期

上記のほかに鎮咳剤、去痰剤の使用が目

立った。

(3) 妊娠後期

妊娠中期に比べ非ステロイド性抗炎症剤の使用頻度が低くなっている。また、これらのほとんどはアセトアミノフェン製剤であった。

(4) 全期間

妊娠維持を目的とした低容量アスピリンが 5 例で、漢方薬が 20 例で全期間私使用されていた。また、慢性疾患に使用されている薬剤のほとんどが全期間を通じて使用されていた。

2) 注射薬

(1) 妊娠初期

止血剤 4 例のみであった。

(2) 妊娠中期

主なものは抗生剤 8 例であった。

(3) 妊娠後期

主なものは抗生剤 7 例のほかに、副腎皮質ホルモン剤 46 例であった。

(4) 全期間

9 例でヘパリンが、4 例でインスリンが在宅自己注射を含め投与されていた。

(5) その他

当院では妊婦へのインフルエンザワクチン接種を推奨していて、この期間に 146 例に投与した。投与時期はすべて中期、後期であった。

D. 考察

1. 妊娠と薬情報センターに相談のあった事例の集計・解析によって妊娠中、妊娠前を問わず精神神経系薬剤の相談が最も多いことがわかった。妊娠中の相談例の特徴は感冒やその他の感染症などが目立つことである。妊娠と薬情報センター事業は妊娠中に相談のあった事例に対し、出産後に妊娠結果調査用のハガキを送付し、データ収集を行い、これらを疫学的手法により解析して新しいエビデンスを作って行かなければならない使命も持っている。しかし、それをもっとも必要とする、慢性疾患を持つ女性からの相談の

占める比率は妊娠前のほうが大きく、今のままではデータ収集のスピードは非常にゆっくりしたものになる。また、慢性疾患では、妊娠中に薬剤を使用することに関する問題が主治医との信頼関係で完結しており、当センターに問い合わせてくる率そのものも低いものと思われる。

2. 当院は周産期診療のナショナルセンターとして、通常の産科以外に胎児診療科、不妊診療科、不育診療科、母性内科、育児心理科が揃っている施設である。そのため、妊娠中の使用薬剤も偏りがあるのはいなめない。

妊娠初期の抗生剤のほとんどと糖尿病治療薬は不妊診療科から処方されたものである。全期間を通して使用された低容量アスピリン、漢方薬やヘパリンは不育診療に関連したものであった。

インスリン、慢性疾患に対する薬剤は母性内科から処方されたものであった。精神神経薬剤のほとんどが育児心理科から処方されたものであった。

当院から処方された薬剤のうち、日本の添付文書上、妊娠中禁忌となっているものは糖尿病治療薬（メトフォルミン）、ナウゼリン、Ca拮抗剤、シクロスポリンである。しかし、メトフォルミンは多くの胎性卵巣症候群の妊孕性への効果、禁忌となっている根拠を勘案すると、少なくとも妊娠初期の使用は問題ないと考えられるものである。ナウゼリン、Ca拮抗剤も動物実験で奇形が認められたことを元にした禁忌であり、ヒトでは否定的な研究報告もあり、再検討を要する薬剤と考える。シクロスポリンは動物実験で奇形が発生したことを理由に禁忌となっているが、臓器移植後の症例でのデータがでていて、この薬剤を継続しなければ妊娠維持が難しい女性がいることも事実である。

E. 結論

国立成育医療センター対象の集計・解析でわかったことは、妊娠中に薬剤を使

用する状況は、妊娠中の偶発症（感冒や消化器症状、切迫早産、妊娠高血圧症など）ばかりでなく、不妊治療で使用する薬剤、慢性疾患の管理に使用される薬剤など多岐にわたることがわかった。

妊娠と薬情報センターに相談のある薬剤は妊娠と知らずに内服してしまった風邪薬や精神神経系の薬剤の相談が多い。

とくに、妊娠結果調査対象となっている妊娠中に相談してきた事例の中には甲状腺疾患など内科的な慢性疾患で薬剤を使用している事例が少ない。それは薬剤を妊娠中に継続することの不安は、主治医との間で解決されていることが多いからであろう。

現在の受身の追跡調査だけでは、感冒用薬剤、精神神経薬剤以外のデータはなかなか集まらないものとする。これらの薬剤の中にはその安全性について明らかになっていないものもあり、相談してくるのを待つ受身のデータベース構築ではなく、こちらからデータをとりにいく能動的なデータベース構築が必要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi K, Murashima A, et al. Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high-risk patient with essential thrombocythemia. J Clin Apher. 21(4): 256-259, 2006.
2. Hisano M, Murashima A, et al. An acromegalic woman first diagnosed in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 274(3): 171-173, 2006.
3. 村島温子: 妊娠中の薬物使用に関する情報の提供/収集 「妊娠と薬情報センター」について東京小児科医会報 24(3): 67-69, 2006.

4. 村島温子：特集 妊婦・授乳婦と薬物治療 外来カウンセリングの実際 国立成育医療センター「妊娠と薬情報センター」じほう 48(2)：79-83, 2006.
 5. 村島温子：医薬品安全対策の目指すもの】妊婦とクスリ 「妊娠と薬情報センター」の意義 医薬ジャーナル 42(5)1439-1443, 2006.
 6. 村島温子：目で見える性差医学—性差と免疫異常と自己免疫疾患— HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 13(4)：4-8, 2006.
 7. 村島 温子、他：薬剤師のための臨床講座 —妊娠・授乳と薬剤— Pharmavision 109 2006.
 8. 渡辺典芳(国立成育医療センター 妊娠と薬情報センター)、村島温子、他：妊娠中の薬の使用についてチャイルドヘルス 9(6) 413-415, 2006.
 9. 坂田麻理子、村島温子、他：妊娠・授乳と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (I) 周産期医学 36(4)：509-513, 2006.
 10. 坂田麻理子、村島温子、他：妊娠・授乳と選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (II) 周産期医学 36(5) 655-658, 2006.
 11. 渡辺紀子、村島温子、他：先天性胆道閉鎖症術後妊娠 10 例 13 回の検討 日本産婦人科学会 関東連合地方部会会報 43(4)：353-357, 2006.
 12. 肥沼幸、村島温子、他：【成人期に達した小児外科術後症例の諸問題】胆道閉鎖症術後の妊娠症例の臨床経過とその検討小児外科 38(10)：1195-1200, 2006.
 13. 村島温子、他：「妊娠と薬情報センター」—ナショナルセンターとして— 産科と婦人科 74(3)：283-291, 2007.
- 著書
1. 村島温子：関節痛 女性診療外来マニュアル 200 2006. じほう
 2. 村島温子：妊婦さんへのくすりのアドバイス 女性診療外来マニュアル 334 2006.
 3. 村島 温子：感染症の管理—インフルエンザ 産科臨床ベストプラクティス 上級編 岡井崇編 医学書院 59 2006.
2. 学会発表
1. 村島温子：妊娠と薬情報センターの現況と将来の展望 世田谷区産婦人科医会、2006 年 5 月、東京
 2. 村島温子：児希望リウマチ患者さんに対するエンブレルの使用経験 第 15 回城南リウマチ会 2006 年 6 月、東京
 3. 村島 温子：妊娠と薬—母性内科医の立場から— 第 151 回日産婦学会茨城地方部会例会 (特別講演)、2006 年 7 月、茨城
 4. 村島温子：妊娠と薬情報センター開設から 1 年経って—現状と課題 JST-RISTEX 最終報告講演会 (特別講演)、2006 年 10 月、徳島
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし